

有機金属錯体を利用した有機小分子に対する新規プロパルギル化反応の開発と応用

著者	岡村 俊孝
号	55
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博(薬科)第87号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129273

有機金属錯体を利用した 有機小分子に対する新規プロパルギル化反応の開発と応用

合成制御化学分野 岡村俊孝

[背景・目的]

Nicholas 反応は、有機小分子にプロパルギル基を導入する代表的な反応である。アルキン-ジコバルト錯体の隣接炭素に生じる安定なカルボカチオンを活性種として利用する本反応は、多様な求核剤との反応が報告されている。その一方で、反応の進行には強酸性条件を必要とするため、生物活性分子など、酸に鋭敏な官能基を持つ基質への利用は困難である。また、その反応性制御の検討も十分ではなく、例えば、カルボカチオンの反応性に大きな影響を与えるフッ素原子をプロパルギル位に導入した例は、著者が知る限り報告されていなかった。これらの背景から、著者は、Nicholas 反応の基質適用性の拡大を目的とした、芳香族生物活性分子に対する 2 工程プロパルギル化反応と、新規反応性の獲得を指向した、ジフルオロプロパルギルプロミドジコバルト錯体を利用した Nicholas 反応の開発と応用を行った。

[方法・結果]

[1] 芳香族生物活性分子の 2 工程プロパルギル化反応の開発

芳香環は多くの天然物、医薬品に含まれる構造単位であることから、その修飾法の開発は有用である。著者は芳香族生物活性小分子を修飾する試薬として、Nicholas らによって報告された錯体 **1** に着目した (Table 1)。電子豊富な芳香環と反応することが報告されている錯体 **1** は、修飾後に脱錯体化を行うことでプロパルギル基へと変換することが可能である。その一方で錯体 **1** は、反応後に超強酸である HBF₄ を発生するため、多様な官能基を持つ生物活性分子に適用するには、反応系中の酸性の制御が必要と考えた。

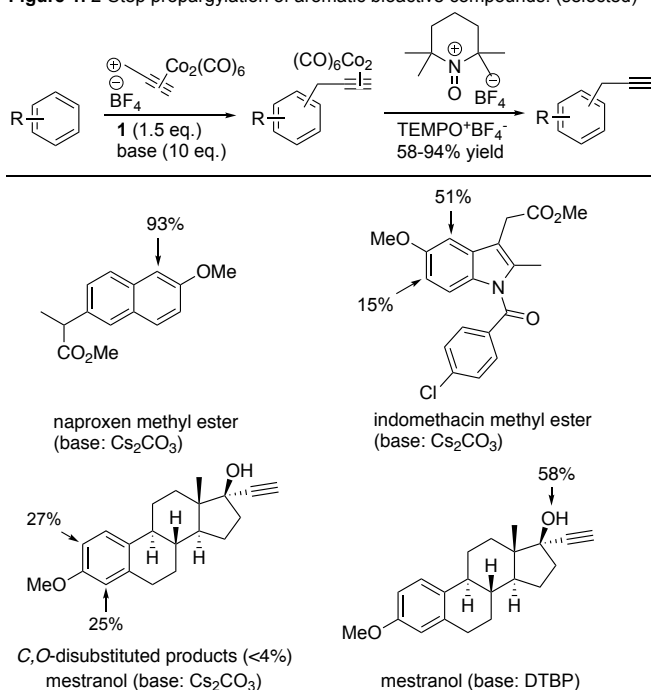
そこで、*O*-methyl estrone をモデル基質として、塩基の添加の検討を行った (Table 1)。検討の結果、塩基として炭酸

Table 1. Optimization of condition.

	2	3
no additives:	21%	24%
Cs ₂ CO ₃ *:	45%	40%

* 2,4-Disubstituted product also obtained (7%).

Figure 1. 2-Step propargylation of aromatic bioactive compounds. (selected)



セシウムを添加することにより、良い収率で目的のプロパルギルジコバルト錯体一置換体 **2**, **3** を得られることを見出した。

錯体 **1** は、本条件下、Friedel-Crafts 型の反応形式で各種芳香族生物活性分子と反応し、対応する誘導体を与えた (**Figure 1**, 図中の矢印と数字は、それぞれ置換位置と、その位置で置換された一置換体の収率を示す)。興味深いことに、3級アルコールを併せ持つ mestranol に対して適用させた場合、用いる塩基を変更することで化学選択性が変化することを見出した。すなわち、塩基として炭酸セシウムを用いた場合は、芳香環上炭素にコバルト錯体が導入された2種の成績体が主生成物となった一方で、2,6-di-*tert*-butylpyridine (DTBP) を用いると、水酸基上で置換された成績体のみが選択的に得られた。複数の誘導体を得られることは、構造活性相関研究の迅速化という観点から重要である。

続く脱錯体化は、2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl (TEMPO) のオキソアンモニウム塩 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ を用いることで、収率良く行えることを見出した。これらの結果により、各種の芳香族生物活性小分子に対する2工程プロパルギル化反応の開発に成功した。

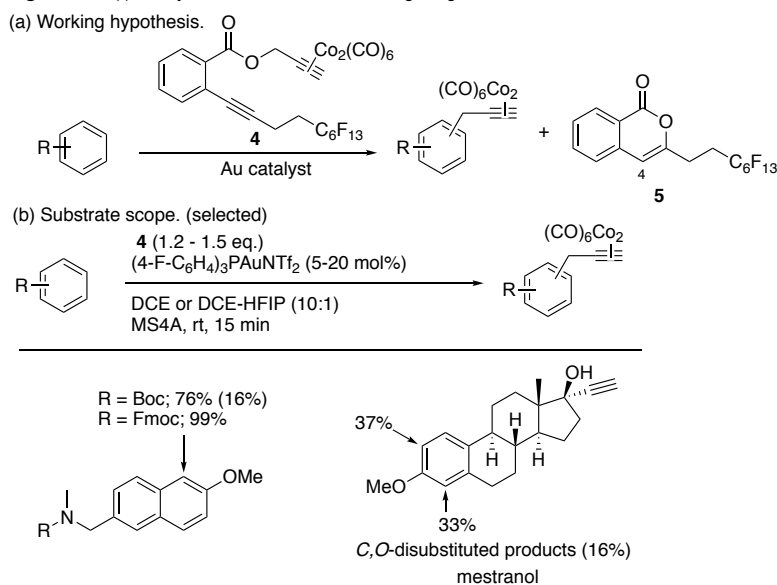
[2] 金触媒と *o*-アルキニルベンゾアートを有する Nicholas 試薬を利用した新規 Nicholas 反応の開発

前述の反応では、様々な芳香族生物活性分子のプロパルギル化反応を達成した一方で、過剰の塩基を用いるために、塩基に鋭敏な官能基を持つ基質に適用が困難であった。著者は、触媒量の酸のみで Nicholas 反応が達成できれば、塩基を添加せずとも温和な条件下でのプロパルギル単位の導入が可能になると考えた。

そこで、Yu らにより報告された、金触媒により活性化される *o*-アルキニルベンゾアートを参考にした、新規試薬 **4** を新たに設計した (**Figure 2a**)。試薬 **4** には、反応後に生じる副生成物であるイソクマリン **5** の C4 位の電子密度を低下させるべくペルフルオロアルキル基を導入した。また、ペルフルオロアルキル基を持つ試薬副生成物は、フルオラスシリカゲルカラムクロマトグラフィを利用することで、非フルオラス化合物である生成物と容易に分離可能である。

設計した試薬は、触媒量の (4-F-C₆H₄)₃PAuNTf₂ を用いることで、効率的に活性化され、錯体 **1** を用いた条件では困難であった Boc 基や Fmoc 基を持つ基質に対して適用可能であった (**Figure 2b**)。試薬 **4** を用いることで、錯体 **1** を用いた条件より

Figure 2. Au(I)-catalyzed Nicholas reaction using reagent **4**.



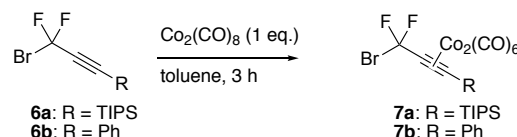
もより温和な条件下で芳香族生物活性分子の修飾が可能となり、良好な収率で官能基化を達成した。

[3] アルコールに対する化学選択的なジフルオロプロパルギル化反応の開発と応用

フッ素原子は、全元素中最大の電気陰性度を持つ一方で、その原子半径は水素原子とほとんど差がない。このことから、有機分子中の水素原子の代わりにフッ素原子を導入することで、分子の大きさをほとんど変化させることなく、分子の化学的、物理化学的な性質を大きく変化させることができる。例えば、フッ素原子は、 α 炭素のカルボカチオンを安定化させることが知られているが、これはフッ素の 2p 軌道の孤立電子対がカルボカチオンの空の p 軌道に対し電子を供与するためである。

著者は、プロパルギルジコバルト錯体のプロパルギル位にフッ素原子を導入した場合に、反応性がどのように変化するかに興味を持った。研究開始当初、プロパルギル位にフッ素を導入したプロパルギルジコバルト錯体は報告されていなかったため、その合成検討をまず行った。検討の結果、ジフルオロプロパルギルブロ

Scheme 1. Preparation of complex 7.

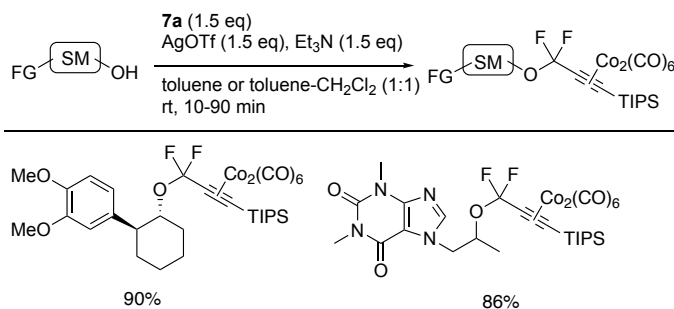


ミド **6** に対し、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ を作用させることで錯体

7 を合成することに成功した (Scheme 1)。さらに

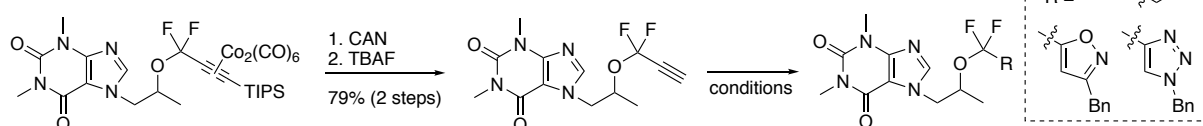
錯体 **7** は、 Et_3N 存在下、 AgOTf によって活性化され、アルコールと反応してフルオロエーテルを形成することを見出した (Figure 3)。興味深いことに、錯体 **7** は他の求核性官能基が共存する基質においても高い化学選択性で反応し、対応するエーテルを与えた。

Figure 3. Substrate scope. (selected)



得られた錯体は、硝酸アンモニウムセリウム (CAN) により脱錯体化可能であり、TBAF により TIPS 基を除去することで、対応するジフルオロプロパルギルエーテルへと変換できた (Scheme 2)。得られたジフルオロプロパルギルエーテルは、アルキンの反応性を利用することで様々なジフルオロエーテル誘導体へと変換可能であった。ジフルオロエーテルは、通常のエーテルと比較して、生体内での酸化安定性や脂溶性を改善する有用な構造単位である。よって本反応は、医薬品創製研究においても有用な手法になると考えられる。

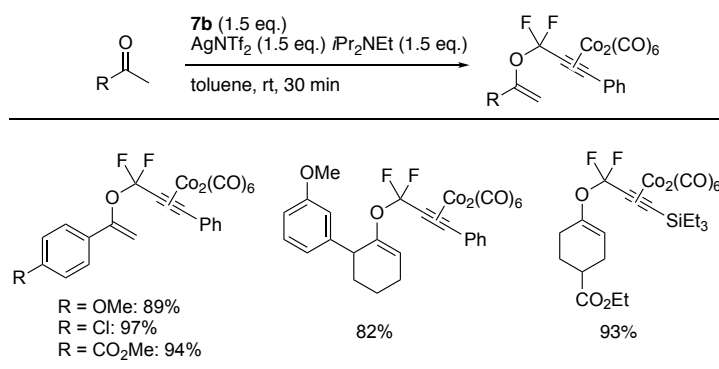
Scheme 2. Synthesis of various difluoroethers.



[4] 新規ジフルオロプロパルギルビニルエーテル合成法の開発と含フッ素化合物合成への応用

錯体 **7** は、アルコール選択的に反応することから、他の官能基中の酸素原子もまた、錯体 **7** と反応するか検討を行った。スクリーニングの結果、錯体 **7** はケトンと反応し、対応するビニルエーテルを与えることを見出した。一般的な Nicholas 反応

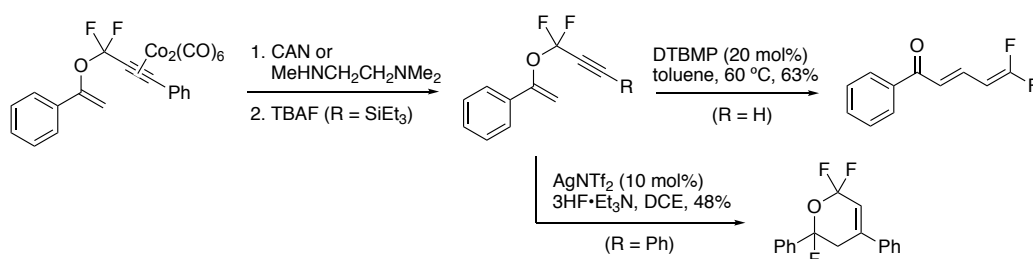
Figure 4. Substrate scope. (selected)



では、ケトンのカルボニルα位炭素との反応が優先することが知られているが、錯体 **7** は前例のない逆の選択性を持つ。著者は、特異な選択性を持つ本反応が様々なケトンに対し適用可能か興味を持った。

検討の結果、*i*Pr₂NEt と AgNTf₂ を用いることで、様々なケトンのビニルエーテル化が可能であった (**Figure 4**)。また、脱錯体化は、CAN もしくはジアミンの利用が有効であった (**Scheme 3**)。得られたジフルオロプロパルギルビニルエーテルは、著者が初めて合成した新規構造単位であり、プロパルギル Claisen 転位などを利用した、新規含フッ素化合物合成へと適用可能であった。

Scheme 3. Synthesis of new fluorine compounds using propargyl vinyl ethers.



[結論]

著者はまず、Nicholas 反応において、炭酸セシウムを添加する反応条件と、金触媒で活性化する新規試薬の開発を新たに行い、その基質適用性拡大に成功し、これを芳香族生物活性分子の 2 工程プロパルギル化へと応用した。次に、新規反応性獲得を指向し、プロパルギル位にフッ素を導入したジフルオロプロパルギルブロミドジコバルト錯体を新たに合成して、これを利用した高化学選択的なエーテル化と、前例のないビニルエーテル化を達成した。さらに、得られたエーテル群を新規含フッ素化合物合成へと応用した。本研究成果は、Nicholas 反応を利用した新規分子変換反応に重要な知見を提供するものであり、得られるプロパルギル化合物は、ケミカルバイオロジー研究への応用や、医薬品創製研究への応用が期待できる。

[文献]

1. N. Kanoh, T. Okamura, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 7190-7195.
2. T. Okamura, S. Fujiki, Y. Iwabuchi, N. Kanoh, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 8422-8426.
3. T. Okamura, S. Egoshi, K. Dodo, M. Sodeoka, Y. Iwabuchi, N. Kanoh, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16002-16006.

論文審査結果の要旨

論文提出者：岡村 俊孝

論文審査委員（主査）：土井 隆行

論文題目：有機金属錯体を利用した有機小分子に対する新規プロパルギル化反応の開発と応用

2つの sp 混成した炭素原子から成るアルキンは、しばしば遷移金属イオンとの錯体形成を経て、特異かつ有用な合成化学的機能性を発現する。本論文の著者は、プロパルギルジコバルトヘキサカルボニル錯体に潜在する活用性に着目し、ケミカルプローブの創製を指向した芳香族生物活性分子に対する直接的なプロパルギル基導入法（Nicholas 反応）の開発ならびに新規フッ素官能基導入を鍵とする合成反応の開発研究を展開した。

第1章では、既存のプロパルギルカチオン供与体であるプロパルギルジコバルトヘキサカルボニル錯体テトラフルオロボレート塩を使用した際に副生する超強酸 HBF_4 を、固体塩基である Cs_2CO_3 の添加によって効率的に捕捉できることを見出し、多様な官能基を持つ生物活性分子の芳香環にプロパルギル基を導入することに成功した。次いで、低温下 TEMPOBF_4 で処理することで簡便に脱コバルト錯体化できることを見出し、これより芳香族生物活性分子に対する直接的なプロパルギル基導入法（Nicholas 反応）の開発に成功した。

第2章では、より穏和な反応条件での Nicholas 反応の実現を企図して、金触媒で活性化される σ -alkynylbenzoate を組み合わせた反応剤を新たに開発し、第1章の条件では官能基化が困難であった、酸や塩基に鋭敏な官能基を持つ芳香族化合物であっても、誘導体化できることを明らかにした。次いで、脱錯体化試薬として TBAF を用いることで、one-pot での2工程プロパルギル化を実現した。

第3章では、新規含フッ素化合物合成法の開発を視野に入れて、ジフルオロプロパルギルブロミドジコバルト錯体を合成し、このものが多様なアルコール類をジフルオロプロパルギル化を可能とすることを見出した。すなわち、本錯体は Et_3N 存在下、 AgOTf を作用させることで活性化され、高い化学選択性で第一級から第三級アミン、フェノール、スルフィド、オレフィン、電子豊富な芳香環存在下でも優先的にアルコールと反応して対応するエーテルを与えた。ここで観測された高い化学選択性は、通常の Nicholas 反応には見られない、ジフルオロプロパルギルブロミドジコバルト錯体特有の反応である。次いで、 CAN もしくはトリメチルエチレンジアミンとの処理によって得られるジフルオロプロパルギルエーテルは、多様なジフルオロエーテル合成へと展開可能であり、Huisgen 環化を利用したトリアゾール合成や、ニトリルオキシドを用いることでイソキサゾールへと変換可能であった。ジフルオロプロパルギルエーテルはラマンイメージングに有用なタグ分子になりうることも明らかにした。

第4章では、ジフルオロプロパルギルブロミドジコバルト錯体が、 iPr_2NEt 存在下、 AgNTf_2 を用いることでケトンと反応し、ビニルエーテルを与えることを見出した。得られ

たビニルエーテルは CAN やトリメチルエチレンジアミンにより前例のないジフルオロプロパルギルビニルエーテルへと変換可能であった。すなわち、ジフルオロプロパルギルビニルエーテルの熱的处理によってジフルオロジェノンが、酸触媒条件ではトリフルオロピランが生成した。これらは、著者が初めて合成した構造単位であり、ジフルオロプロパルギルビニルエーテルが新規含フッ素骨格合成に有用な前駆体となることを実証した。

以上、著者はプロパルギルジコバルト錯体に潜在する合成化学的活用性の開発を通じて、創薬化学の発展に寄与する新規有用反応の開発に成功した。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認める。